



Северо-Западный
государственный
медицинский
университет
им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург

Роль альфакальцидола в предупреждении остеопоротических переломов

О.М. Лесняк

Адрес для переписки: Ольга Михайловна Лесняк, olga.m.lesnyak@yandex.ru

С возрастом не только ухудшается состояние костной ткани, но и увеличивается риск падений. Для профилактики и лечения остеопороза необходимо применять синтетические аналоги витамина D₃ – кальцитриол и альфакальцидол. Использование данных препаратов позволяет миновать ключевой этап активации витамина D₃ – 1-альфа-гидроксилирование в почках. Это особенно важно при лечении больных старше 45 лет и тех, у кого имеются хронические заболевания почек. Эффективность и безопасность указанных препаратов в моно- и комбинированной терапии подтверждены результатами многочисленных исследований.

Ключевые слова: остеопороз, перелом, альфакальцидол, минеральная плотность кости, гиперкальциемия

Остеопороз – распространенное хроническое заболевание, характеризующееся снижением массы кости и ухудшением ее качества, что приводит к повышенной хрупкости костей и переломам при небольших травмах. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в России,

остеопороз и ассоциированные с ним переломы представляют серьезную проблему для здравоохранения страны. Так, самый тяжелый остеопоротический перелом – перелом проксимального отдела бедренной кости в течение года развивается у двух россиян из 1000 в возрасте 50 лет и старше. Согласно прогнозу, к 2035 г.

его частота может возрасти на 136% у мужчин и на 143% у женщин [1].

Поскольку с возрастом ухудшается состояние костной ткани и соответственно увеличивается риск падений [2], подход к лечению остеопороза должен быть комплексным и включать помимо медикаментозного лечения, направленного на повышение минеральной плотности (МПК) и качества кости, разнообразные способы предупреждения падений. Имеющиеся в арсенале клинициста современные средства лечения остеопороза, такие как антирезорбенты и анаболики, не влияют на риск падений. Именно поэтому неотъемлемой частью профилактики и лечения остеопороза должно стать применение витамина D₃, который будет сопровождать любой препарат патогенетического действия [3].

Витамин D₃ (колекальциферол) синтезируется в коже под действием UVB-лучей либо поступает с пищей. Время его циркуляции в крови ограничено: он достаточ-



но быстро поступает в жировую ткань или печень, где может продолжительное время находиться в неактивной форме. Для превращения в активную субстанцию колекальциферол должен пройти два этапа гидроксилирования – 25-гидроксилирование в печени, 1-альфа-гидроксилирование ферментом CYP27B1 в почках. Конечным продуктом метаболизма является активная форма витамина D – 1-альфа,25-дигидроксивитамин D₃ (1,25(OH)₂D₃) – стероидный гормон, играющий ключевую роль в кальциевом гомеостазе. Он стимулирует абсорбцию кальция стенками кишечника и костную резорбцию, после чего кальций выходит в кровеносное русло в ответ на гипокальциемию.

Активные метаболиты

Повышенный интерес к метаболизму витамина D₃ и понимание его роли в состоянии костной ткани и других систем способствовали появлению за последние десятилетия значительного количества пролекарств, являющихся синтетическими аналогами витамина D₃ и требующих одного этапа гидроксилирования, чтобы стать биологически активными. Обычно в клинической практике применяются кальцитриол и альфакальцидол. Использование этих препаратов позволяет миновать второй этап активации витамина D₃ – 1-альфа-гидроксилирование в почках, что особенно важно при лечении больных старше 45 лет и тех, кто страдает хроническими заболеваниями почек, у кого до внедрения в практику этих препаратов развивалась почечная остеодистрофия, вызванная нарушением метаболизма витамина D₃. Оба препарата повышают абсорбцию кальция и фосфора в кишечнике и реабсорбцию кальция в почках, улучшая тем самым МПК. Это предопределило использование активных метаболитов для лечения заболеваний костной ткани, не связанных с нарушением функции почек, в частности

первичного и вторичного остеопороза.

Сравнительный анализ кальцитриола и альфакальцидола

Суммарная оценка эффективности активных метаболитов витамина D представлена в систематических обзорах Кохрановской библиотеки и в нескольких мета-анализах. Если в первых исследованиях сравнивали действие активных метаболитов с действием плацебо или кальция, то в последнее время эффективность активных метаболитов и нативного витамина D. Прием активных метаболитов витамина D снижал риск позвоночных переломов в два раза, а применение в течение трех лет снижало риск периферических переломов, кроме перелома проксимального отдела бедра [4]. В связи с этим часто при проведении метаанализов исследования обоих метаболитов объединяют.

Кальцитриол – синтетический препарат, по сути идентичный самому активному метаболиту витамина D – 1,25-дигидрохолекальциферолу. В 2010 г. опубликован систематический обзор 23 исследований использования кальцитриола для лечения остеопороза и предупреждения переломов [5]. Как показали результаты исследований, препарат эффективно снижает уровень паратгормона (ПТГ), маркеров костной резорбции (NTX) и повышает концентрацию маркеров костеобразования (остеокальцина). Для достижения этих эффектов достаточно четырех недель приема кальцитриола. Авторы обзора отмечают недостаточное количество исследований, посвященных влиянию приема препарата на увеличение костной массы и снижение риска переломов. Большинство работ проведено с участием незначительного числа пациентов и продолжалось от одного года до трех лет. Тем не менее в 11 исследованиях из 19 было продемонстрировано повышение МПК на 1–3% в год, а в пяти публикациях

из десяти удалось показать влияние кальцитриола на снижение риска переломов. Интересно, что комбинированный прием алендроната и кальцитриола и заместительная гормональная терапия с кальцитриолом были эффективнее монотерапии любым из этих препаратов.

Широкому применению кальцитриола в клинической практике мешает высокий риск развития гиперкальциемии (до 40%). Препарат связывается с рецепторами 1,25(OH)₂D₃ в кишечнике сразу после приема, происходит быстрая абсорбция кальция, а следовательно, повышается риск острой гиперкальциемии. Последняя обычно наблюдается, если кальцитриол принимается два раза в сутки. В то же время при интермиттирующем режиме (три дня подряд в неделю или один раз в неделю) гиперкальциемия отмечается реже [5].

Альфакальцидол – синтетический аналог кальцитриола, отличающийся от последнего только отсутствием гидроксильной группы в положении 25. Фармакологическое действие альфакальцидола обусловлено его трансформацией в кальцитриол. В отличие от кальцитриола альфакальцидол в кишечнике находится в неактивной форме и становится активным только после биотрансформации в печени или непосредственно в костях. Это приводит к более низким концентрациям 1,25(OH)₂D₃, чем при приеме кальцидола. Поскольку альфакальцидол дольше задерживается в костях, он ассоциируется с меньшим риском гиперкальциемии, следовательно, препарат безопаснее кальцитриола. Этим и определяется более широкое его использование в клинической практике. Альфакальцидол дозозависимо подавляет костную резорбцию (независимо от подавления секреции ПТГ), стимулирует костеобразование, повышает МПК, механическую прочность кости с особенно выраженным эффектом на кортикальную кость. Наиболее широко в терапии ис-



пользуется лекарственный препарат Альфа Д₃-Тева®, международный и российский опыт применения которого позволяет рекомендовать его для профилактики и лечения различных форм остеопороза, а также для профилактики падений и переломов [7–12, 14, 15, 21]. Для лечения остеопороза препарат назначается по 0,5–1 мкг/сут, продолжительность приема определяется индивидуально, но не менее трех месяцев [7–12, 14, 15, 20, 21].

Монотерапия альфакальцидолом

В настоящее время опубликованы результаты исследований монотерапии альфакальцидолом и его комбинации с другими препаратами, свидетельствующие об эффективности препарата при различных клинических сценариях. Были продемонстрированы преимущества альфакальцидола по сравнению с нативным витамином D в отношении повышения МПК у женщин с постменопаузальным остеопорозом. В исследовании участвовали 148 женщин в постменопаузе продолжительностью не менее пяти лет с переломом хотя бы одного позвонка или Т-критерием < -2,5 стандартного отклонения. При этом причины вторичного остеопороза были исключены. Пациентки не должны были ранее принимать препараты для лечения данного заболевания. Обязательным условием включения в исследование был нормаль-

ный уровень витамина D в сыворотке крови пациенток. Основная группа получала 1 мкг альфакальцидола, контрольная – 880 МЕ нативного витамина D в сочетании с 1000 мг кальция. Исследование продолжалось 18 месяцев. Но уже через 12 месяцев в основной группе наблюдался лучший прирост МПК в позвоночнике (2,33% против 0,70%, $p=0,018$). К 18-му месяцу увеличение МПК в группе, применявшей альфакальцидол, продолжились (до 2,87%), тогда как в группе, применявшей нативный витамин D, дальнейшего увеличения показателя не наблюдалось ($p=0,005$). Несмотря на то что переломы не были первичной конечной точкой данного исследования, результаты показали снижение риска новых переломов у пациенток основной группы (7,1% против 11,9%). Количество побочных эффектов в группах было одинаковым. Средняя концентрация кальция через 18 месяцев увеличилась у пациенток основной группы, однако держалась в пределах нормы и статистически значимо не отличалась от таковой у пациенток контрольной группы [6].

J.D. Ringe и соавт. (2013) в течение двух лет проводили проспективное наблюдательное исследование монотерапии альфакальцидолом в лечении остеопороза у мужчин [7]. К сожалению, это не было рандомизированным исследованием. Более того, исследуемые группы больных существенно отличались клинически. Группу альфакальцидола (1 мкг/сут + 500 мг кальция) составили пациенты, перенесшие переломы позвонков, а группу нативного витамина D (1000 МЕ вместе с 1000 мг кальция) – пациенты без переломов позвонков. Всего в исследовании приняли участие 214 пациентов. Лучшая динамика МПК в области позвоночника и бедра выявлена у тех, кто принимал альфакальцидол. В этой же группе за период наблюдения отмечалось меньше позвоночных и периферических переломов и существенно меньше падений (18 против 38, $p=0,041$). Преимущество альфакальцидола

было связано с большим снижением риска внепозвоночных переломов у больных с клиренсом креатинина < 60 мл/мин ($p=0,0019$). Разницы в числе побочных эффектов между группами альфакальцидола и нативного витамина D у мужчин не отмечено.

Применение альфакальцидола в комбинированной терапии

В клинической практике активные метаболиты витамина D назначаются при заболеваниях, в комплексной терапии которых используются глюкокортикостероиды (ГКС) (диффузных заболеваниях соединительной ткани, бронхиальной астме, воспалительных заболеваниях кишечника), а также в случае трансплантации органов. Проблемам комбинированной терапии посвящено достаточно много клинических испытаний. В метаанализе 54 клинических исследований (в 21 изучалось влияние активных метаболитов витамина D на МПК позвоночника, в 12 – на уменьшение риска переломов) показано положительное влияние активных метаболитов витамина D на увеличение МПК позвоночника при длительном приеме ГКС по сравнению с плацебо, нативным витамином D и/или кальцием [8]. В то же время по эффективности активные метаболиты витамина D уступали бисфосфонатам, в частности алендронату (ES -1,71; -0,36) [9]. Аналогичные данные получены при изучении влияния активных метаболитов витамина D на риск позвоночных переломов при ГКС-остеопорозе: показано снижение их риска в 1,8 раза по сравнению с приемом плацебо, нативного витамина D и/или кальция, однако по отношению к бисфосфонатам эффективность активных метаболитов витамина D была ниже [9].

У пациентов, которые в течение трех лет принимали ГКС в дозе 8 мг/сут и более и в последующие три года альфакальцидол, по сравнению с пациентами, принимавшими нативный витамин D (обе группы дополнитель-

В клинической практике активные метаболиты витамина D назначаются при заболеваниях, в комплексной терапии которых используются глюкокортикостероиды (диффузных заболеваниях соединительной ткани, бронхиальной астме, воспалительных заболеваниях кишечника), а также в случае трансплантации органов



но принимали 500 мг кальция), значительно повышалась МПК в позвоночнике и шейке бедра. За три года приема альфакальцидола снизилось количество переломов, в том числе позвоночных. По частоте возникновения побочных эффектов, включая гиперкальциемию, группы не различались [10]. Поскольку активные метаболиты витамина D продемонстрировали клиническую эффективность, не превышавшую таковую бисфосфонатов, особый интерес представляет анализ применения комбинированной терапии альфакальцидола и алендроната. В ходе исследования ААС (Alfacalcidol Alendronate combined – комбинированная терапия алендронатом и альфакальцидолом) [11] оценивали эффективность и безопасность комбинированной терапии у больных с постменопаузальным и мужским остеопорозом. Участники были разделены на три группы по 30 пациентов. Первая группа получала 70 мг алендроната один раз в неделю и 1 мкг альфакальцидола + 500 мг кальция ежедневно, вторая – 70 мг алендроната + 1000 МЕ нативного витамина D один раз в неделю и 1000 мг кальция один раз в день, третья – только 1 мкг альфакальцидола + 500 мг кальция один раз в день. Во всех группах отмечался прирост МПК в позвоночнике и бедре. В группе, принимавшей алендронат и альфакальцидол, результат оказался существенно лучше, чем в группе комбинированного приема алендроната и нативного витамина D. Статистически значимые различия были зарегистрированы уже через 12 месяцев. Аналогичный результат имел место и по частоте падений и переломов (позвоночных и внепозвоночных), но статистически значимых различий не было, что можно объяснить немногочисленными группами. В 2011 г. группа немецких исследователей во главе с D. Felsenberg [12] опубликовала результаты изучения аддитивного влияния альфакальцидола на МПК и прочность кости при лечении аленд-

ронатом пациенток с постменопаузальным остеопорозом. Авторы использовали количественную компьютерную томографию, чтобы оценить состояние и прочность кортикальной и трабекулярной кости. В рандомизированном исследовании участвовали 279 женщин с постменопаузальным остеопорозом или остеопенией в возрасте ≥ 65 лет (средний возраст $73,6 \pm 4,7$ года) с нарушениями в тестах на равновесие. Дополнительным критерием включения в исследование стало минимум одно падение за последние пять лет. Все больные получали 70 мг алендроната еженедельно и 500 мг кальция ежедневно. Кроме того, основная группа дополнительно принимала ежедневно 1 мкг альфакальцидола, контрольная – плацебо. Динамику оценивали каждые три месяца на протяжении трех лет с использованием DXA (Dual-energy X-ray Absorptiometry – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия) и аппарата pQCT (ХСТ2000 Stratex). Кроме того, изучали биохимические показатели костного обмена и обмена витамина D.

DXA показала в обеих группах увеличение МПК в позвоночнике, но в группе комбинированной терапии алендроната и альфакальцидола МПК с 12-го месяца лечения была выше. Существенной динамики МПК в области бедра по результатам DXA не отмечено ни в одной группе. Периферическая компьютерная томография продемонстрировала рост объемной МПК в предплечье за три года лечения. Однако изменения произошли только в кортикальной, но не в трабекулярной кости. Напротив, в большеберцовой кости зарегистрирован прирост МПК и трабекулярной, и кортикальной.

В группе комбинированной терапии наблюдалась положительная динамика показателей кальциевого гомеостаза: за 12 месяцев снизился уровень ПТГ, после чего данные стабилизировались

и оставались неизменными. Также за 24 месяца повысился уровень кальция в плазме крови (показатель при этом оставался в пределах нормы). В группе плацебо к 36-му месяцу отмечались рост ПТГ и снижение кальция. Уровень кальция у незначительного числа пациентов в период наблюдения приближался к верхней границе нормы. К концу третьего года лечения у одной пациентки из основной группы развилась гиперкальциемия (2,77 нмоль/л), у шести уровень кальция был ниже нормы. Авторы сделали вывод, что гиперкальциемия при лечении альфакальцидолом не представляет клинической проблемы, если препарат добавляется к бисфосфонатам.

Другой не менее интересный аспект использования активных метаболитов витамина D – их роль в терапии остеопороза после завершения длительного приема бисфосфонатов – во время так называемых лекарственных каникул. В последние годы появились рекомендации о возможности прекращения приема бисфосфонатов у части пациентов после трех – пяти лет применения [13].

J.D. Ringe и E. Schacht [14] сравнили эффективность нативного витамина D и альфакальцидола в терапии после длительного лечения бисфосфонатами. Первая группа (пациентки с постменопаузальным остеопорозом) ежедневно получала 800 МЕ нативного витамина D и 1200 мг кальция, вторая – 1 мкг альфакальцидола и 500 мг кальция. Авторы констатировали существенный прирост МПК позвоночника при лечении альфакальцидолом. Данный эффект отсутствовал при приеме нативного витамина D ($p < 0,02$). В области бедра у пациенток группы альфакальцидола отмечен незначительный прирост МПК, тогда как у принимавших нативный витамин D этот показатель снизился. Следовательно, альфакальцидол не только стабилизировал МПК по оконча-



Активные метаболиты витамина D, прежде всего альфакальцидол, должны занять свою нишу в лечении различных форм остеопороза у пожилых людей, а также в комбинированной терапии с бисфосфонатами либо в терапии, продолженной после длительного приема бисфосфонатов, во время лекарственных каникул

нии приема бисфосфонатов, но и способствовал ее увеличению. Важно также, что исследователи зарегистрировали существенно меньше падений у больных, принимавших альфакальцидол. Побочные эффекты отмечались с одинаковой частотой в обеих группах. Гиперкальциемия наблюдалась у трех пациенток из группы альфакальцидола (ни у одной пациентки из группы нативного витамина D), гиперкальциурия – у четырех пациенток против одной из контрольной группы.

Ряд исследований и метаанализов был посвящен оценке влияния активных метаболитов витамина D на снижение риска падений. Метаанализ 2008 г., посвященный сравнению эффективности активных метаболитов и нативного витамина D в отношении снижения риска падений, показал достоверное преимущество использования активных метаболитов (альфакальцидола и кальцитриола) [15]. Этот факт объясняется геномными и негеномными механизмами, в частности их влиянием на регуляцию метаболизма кальция в мышцах, дифференцировку поперечно-полосатых мышц, индукцию синтеза фактора роста нервных клеток.

При этом прослеживалась четкая связь с уровнем креатинина у пациентов: при клиренсе креатинина менее 65 мл/мин уменьшалось число пациентов, подверженных падениям (снижение относительного риска составило 74%, $p=0,019$), и падений (снижение относительного риска 71%, $p=0,028$). У больных с клиренсом креатинина более 65 мл/мин такой зависимости не наблюдалось [16].

В недавней публикации S. Ito и соавт. (2014) [21], основанной на ретроспективном анализе пациентов с остеопорозом, было продемонстрировано положительное влияние альфакальцидола на увеличение мышечной массы у пациентов со сниженной мышечной массой. В группе, не получавшей подобного лечения, такой эффект отсутствовал.

Как следует из приведенных результатов рандомизированных исследований, безопасность длительного приема альфакальцидола в различных группах пациентов была сопоставима с таковой нативного витамина D, включая частоту гиперкальциемии.

Безопасность длительного применения альфакальцидола

Одно из многочисленных аналитических исследований безопасности длительного применения альфакальцидола было проведено в Японии. В нем участвовало 13 550 больных остеопорозом, принимавших альфакальцидол в дозе 0,5–1,0 мкг/сут в течение шести лет и более. Суммарная частота развития побочных эффектов составила 1,1%, гиперкальциемии – 0,22%. Повышение общего азота крови наблюдалось у 0,15% больных. Случаев формирования мочекаменной болезни не отмечено [17]. Кохрановский обзор [18], включавший 45 рандомизированных исследований,

показал, что относительный риск гиперкальциемии у пациентов, принимавших витамин D или его аналоги (в сочетании с кальцием или без него), – 2,35%. При приеме кальцитриола риск гиперкальциемии был самым высоким (4,41%).

Заключение

Активные метаболиты витамина D продемонстрировали клиническую эффективность у пациентов с первичным и вторичным остеопорозом (в первую очередь глюкокортикоидным) в отношении прироста МПК и снижения риска переломов и падений. Это связано с разнонаправленным действием препаратов данной группы на костную и мышечную ткань. Эти препараты обладают также аддитивным эффектом при лечении бисфосфонатами. На фоне хорошего профиля безопасности альфакальцидол по сравнению с кальцитриолом обладает дополнительным преимуществом – при его применении реже развивается гиперкальциемия.

Альфакальцидол и кальцитриол в качестве препаратов монотерапии внесены в Европейские клинические рекомендации по лечению ГКС-остеопороза с уровнем доказательности А в отношении МПК позвоночника и бедра [19]. Оба препарата официально рекомендованы в Японии для лечения любой формы остеопороза с уровнем доказательности В в отношении как МПК, так и позвоночных и внепозвоночных переломов [20]. Активные метаболиты витамина D, прежде всего альфакальцидол, должны занять свою нишу в лечении различных форм остеопороза, а также в комбинированной терапии с бисфосфонатами либо в терапии, продолженной после длительного приема бисфосфонатов, во время лекарственных каникул. ☺

Литература

1. Lesnyak O., Ershova O., Belova K. et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model // Arch. Osteoporos. 2012. Vol. 7. № 1–2. P. 67–73.
2. Karlsson M.K., Magnusson H., von Schewelow T., Rosengren B.E. Prevention of falls in the elderly – a review // Osteoporos. Int. 2013. Vol. 24. № 6. P. 747–762.



3. Tang B.M., Eslick G.D., Nowson C. et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis // *Lancet*. 2007. Vol. 370. № 9588. P. 657–666.
4. Avenell A., Gillespie W.J., Gillespie L.D., O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal osteoporosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Vol. 2. CD000227.
5. Peppone L.J., Hebl S., Purnell J.Q. et al. The efficacy of calcitriol therapy in the management of bone loss and fractures: a qualitative review // *Osteoporos. Int.* 2010. Vol. 21. № 7. P. 1133–1149.
6. Nuti R., Bianchi G., Brandi M.L. et al. Superiority of alfacalcidol compared to vitamin D plus calcium in lumbar bone mineral density in postmenopausal osteoporosis // *Rheumatol. Int.* 2006. Vol. 26. № 5. P. 445–453.
7. Ringe J.D., Farahmand P., Schacht E. Alfacalcidol in men with osteoporosis: a prospective, observational, 2-year trial on 214 patients // *Rheumatol. Int.* 2013. Vol. 33. № 3. P. 637–643.
8. De Nijs R.N., Jacobs J.W., Algra A. et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies // *Osteoporos. Int.* 2004. Vol. 15. № 8. P. 589–602.
9. De Nijs R.N., Jacobs J.W., Lems W.F. et al. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. № 7. P. 675–684.
10. Ringe J.D., Dorst A., Faber H. et al. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // *Rheumatol. Int.* 2004. Vol. 24. № 2. P. 63–70.
11. Ringe J.D., Farahmand P., Schacht E., Rozehnal A. Superiority of a combined treatment of Alendronate and Alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial) // *Rheumatol. Int.* 2007. Vol. 27. № 5. C. 425–434.
12. Felsenberg D., Bock O., Börst H. et al. Additive impact of alfacalcidol on bone mineral density and bone strength in alendronate treated postmenopausal women with reduced bone mass // *J. Musculoskelet. Neuronal. Interact.* 2011. Vol. 11. № 1. C. 34–45.
13. Black D.M., Bauer D.C., Schwartz A.V. et al. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis – for whom and for how long? // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 22. P. 2051–2053.
14. Ringe J.D., Schacht E. Natürliches Vitamin D oder Alfacalcidol als Folgebehandlung langjähriger Bisphosphonat-Therapie bei postmenopausaler Osteoporose // *Osteology*. 2012. Vol. 21. P. 83–87.
15. Richey F., Dukas L., Schacht E. Differential effects of D-hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis // *Calcif. Tissue Int.* 2008. Vol. 82. № 2. P. 102–107.
16. Dukas L., Schacht E., Mazor Z., Stähelin H.B. Treatment with alfacalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with a low creatinine clearance of < 65 ml/min // *Osteoporos. Int.* 2005. Vol. 16. № 2. P. 198–203.
17. Orimo H. Clinical Application of 1 α (OH) D₃ in Japan // *Akt. Rheumatol.* 1994. Suppl. 19. P. 27–30.
18. Avenell A., Gillespie W.J., Gillespie L.D., O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Vol. 2. CD000227.
19. Lekamwasam S., Adachi J.D., Agnusdei D. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis // *Osteoporos. Int.* 2012. Vol. 23. № 9. P. 2257–2276.
20. Orimo H., Nakamura T., Hosoi T. et al. Japanese 2011 guidelines for prevention and treatment of osteoporosis – executive summary // *Arch. Osteoporos.* 2012. Vol. 7. № 1–2. P. 3–20.
21. Ito S., Harada A., Kasai T. et al. Use of alfacalcidol in osteoporotic patients with low muscle mass might increase muscle mass: an investigation using a patient database // *Geriatr. Gerontol. Int.* 2014. Vol. 14. № 1. P. 122–128.

Alfacalcidol Role in the Prevention of Osteoporotic Fractures

O.M. Lesnyak

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

Contact person: Olga Mikhaylovna Lesnyak, olga.m.lesnyak@yandex.ru

Ageing is associated with worsening of bone health and increased risk of falls. Synthetic vitamin D analogs (calcitriol and alfacalcidol) are recommended for the prevention and treatment of osteoporosis. Use of vitamin D analogs leaves out key step of vitamin D₃ activation – renal 1-alpha-hydroxylation. This fact is of particular importance in patients aged 45 years or those with chronic kidney disease. Numerous clinical studies have demonstrated efficacy and safety of vitamin D analogs used alone or in combination with other drugs.

Key words: osteoporosis, fracture, alfacalcidol, bone mineral density, hypercalcemia